

STUDI SPESIES ION KROMIUM TRIVALEN DALAM AKTIVITAS HIPOGLIKEMIA

Kun Sri Budiasih

Jurusan Pendidikan Kimia, Fakultas MIPA, Universitas Negeri Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia, kunsb@uny.ac.id

Abstrak

Unsur golongan transisi, dapat berada dalam lebih dari satu bilangan oksidasi, sehingga dapat ada dalam beberapa bentuk spesies yang berbeda. Suatu unsur yang ada dalam bentuk spesies yang berbeda akan memiliki sifat yang berbeda pula sehingga konsep spesiasi menjadi sangat penting untuk diperhatikan dalam rangka mempelajari perilaku unsur tersebut. Ada kalanya suatu unsur bersifat toksik pada bentuk spesies tertentu, namun tidak toksik pada bentuk spesies yang lain. Unsur kromium (Cr) telah dipelajari dari segi fungsi maupun toksisitasnya. Unsur Kromium pada keadaan oksidasi III, memiliki aktivitas dalam metabolisme glukosa, meskipun spesies heksavalennya memiliki toksisitas tinggi. Salah satu aplikasi spesies Cr *nutraceutical* dalam manajemen Diabetes Mellitus. Peran dan mekanisme kerja spesies Cr(III) sebagai bahan aktif nutraceutiocal diabetes akan diuraikan dalam makalah ini.

PENDAHULUAN

Sejumlah unsur terutama dari golongan unsur transisi, memiliki kemampuan untuk berada dalam lebih dari satu bilangan oksidasi. Hal ini merupakan salah satu sebab mengapa unsur ini dapat ada dalam beberapa bentuk spesies yang berbeda. (Ochiai, 2008). Unsur transisi golongan 10, yang terdiri atas kromium (Cr), molibdenum (Mo), dan wolfram (W) telah banyak dipelajari dari berbagai sudut pandang seperti efeknya dari segi fungsi maupun toksisitasnya. Beberapa unsur diperlukan sebagai sumber mineral baik dalam skala mikro maupun runutan (*trace*). Penelitian terkini menunjukkan pentingnya spesies anorganik dalam dunia kesehatan (Malone, 2002). Unsur Kromium pada keadaan oksidasi III, memiliki aktivitas dalam metabolisme glukosa, meskipun spesies heksavalennya memiliki toksisitas tinggi. Salah satu aplikasi spesies senyawa anorganik yang penting adalah perannya sebagai bahan aktif obat dan *nutraceutical*. Salah satu penggunaan nutraceutical adalah pengendalian penyakit Diabetes mellitus (DM).

Kromium dan Diabetes Mellitus

Nutraceutical (kadang disebut sebagai *functional food*) adalah bahan-bahan tertentu yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan kualitas kesehatan, mencegah sakit atau bersifat obat. Nutraceutical berfungsi mengontrol pengendalian penyakit secara berkelanjutan (Pandey, 2011). Salah satu kegunaan nutraceutical adalah dalam manajemen individu mengatasi penyakit diabetes mellitus.

Diabetes merupakan gangguan metabolisme glukosa yang muncul karena kurang optimumnya kerja hormon insulin, baik karena jumlah ataupun kinerjanya (WHO, 1999). Penyakit DM adalah gejala ketidakmampuan sel tubuh dalam menyerap glukosa, sehingga glukosa menumpuk di dalam darah. Dengan keadaan ini ginjal tak mampu menyerap

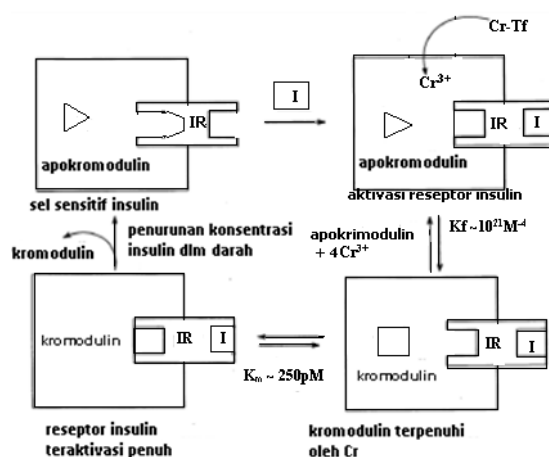
kelebihan glukosa tersebut sehingga terbawa ke dalam urine yang membuat penderita diabetes sering mengeluarkan air seni, merasa haus untuk menggantikan jumlah air yang keluar.

Mengingat penyakit DM tidak dapat disembuhkan secara total, maka diperlukan pengelolaan agar tubuh dapat melakukan metabolisme dengan lebih baik dan mencegah komplikasi (McCarty, 2005). Aspek-aspek pengelolaan DM adalah diet, olahraga, suplemen atau *nutraceutical*, obat hipoglikemia dan insulin endogen. *Nutraceutical* diperlukan karena pengelolaan diabetes merupakan kegiatan yang kontinyu dalam jangka waktu yang panjang (Pandey, 2011).

Suplemen dan obat yang banyak dipakai dipakai dalam upaya ini, bersumber dari senyawa organik. Senyawa yang banyak dikenal memiliki aktivitas obat adalah senyawa organik metabolit sekunder (flavonoid, alkaloid). Beberapa spesies anorganik yang berperan sebagai agen antidiabetes antara lain Cr(III), Mg(II), Mo(V) dan V(V) (Thomson *et al.*, 2004). Spesies Cr(III) adalah yang paling banyak diteliti dan dilaporkan. Mekanisme peran Cr(III) adalah memfasilitasi interaksi insulin dengan reseptor pada langkah ketika gula masuk di permukaan sel. Penelitian peran Cr(III) dalam metabolisme karbohidrat, protein dan lemak terus berkembang.

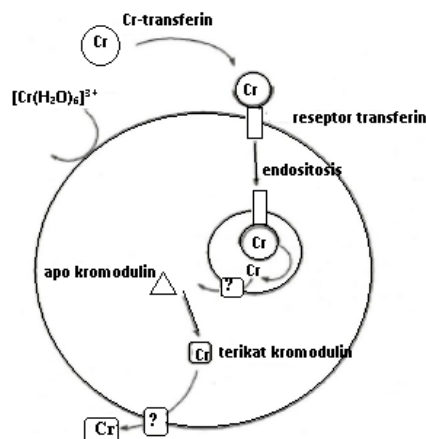
Fungsi Cr(III) di dalam tubuh adalah transformasi Cr(III) menjadi bentuk aktif biologis yang disebut *Glucose Tolerance Factor* (GTF). Kompleks inilah yang memfasilitasi interaksi reseptor insulin dengan reseptornya. Aktivitas ini akan memberi kontribusi pada peningkatan efektivitas kerja insulin (Anderson, 2000).

Studi tentang mekanisme kerja Cr(III) menunjukkan adanya suatu biomolekul yang mengandung Cr, yaitu LMWCr (*Low Molecular Weight-Chromium binding substance*), yang disebut kromodulin, yang mempunyai fungsi biologis. Kromodulin tersusun oleh oligopeptida dari glisin, sistein, aspartat dan glutamat bersama Cr(III). Kromodulin berperan untuk melakukan aktivasi reseptor insulin kinase (Vincent, 2007). Perkiraan mekanisme transport Cr(III) di dalam tubuh adalah sebagai berikut : Cr disimpan di dalam darah dalam bentuk terikat pada transferin kemudian kompleks Cr-transferin terhubung dengan transferin reseptor dan masuk ke dalam sel (Feng, 2007)



Gambar 1 Mekanisme aktivasi reseptor insulin oleh kromodulin dalam respon terhadap insulin (Vincent, 2007).

Mekanisme kerja kromodulin dalam aktivasi insulin reseptor kinase digambarkan pada Gambar 1. Bentuk tidak aktif dari reseptor insulin (insulin receptor, IR) dikonversi menjadi bentuk aktif dengan mengikat insulin (I). Setelah insulin terikat pada IR, hal itu membangkitkan intake kromium melalui proses Cr transferin di dalam sel yang sensitif insulin. Dalam sel tersebut Cr terikat pada apokromodulin membentuk halokromodulin. Halokromodulin mengikat reseptor insulin yang kemudian mengaktifasi reseptor kinase. Saat kadar insulin turun, halokromodulin dikeluarkan dari sel dan menggantikan fungsinya. Perkiraan mekanisme transport Cr(III) di dalam tubuh adalah seperti ditunjukkan oleh gambar 2 (Feng, 2007).



Gambar 2 Perkiraan mekanisme transport Cr(III) di dalam tubuh (Feng, 2007)

Perkiraan mekanisme transport Cr(III) di dalam tubuh adalah sebagai berikut : Cr disimpan di dalam darah yang diikat pada transferin kemudian kompleks kromium-transferin berhubungan dengan reseptor transferin dan masuk ke dalam sel, yang menjadi tempat terikatnya Cr ke apo-kromodulin. Cr kemudian dilepas kembali.

Secara komersial, terdapat produk kromium yang telah dipakai sebagai bahan suplemen, baik tablet maupun dimasukkan dalam produk seperti susu, antara lain kromium pikolinat (CrPic). Kromium pikolinat saat ini dianggap sebagai bentuk Cr yang paling cocok untuk sistem hidup (*bioavailable*) dan banyak dipasarkan. Kromium pikolinat adalah garam kromium dari asam pikolinat (HPic) [HPic = asam pikolinat = asam piridin-2-karboksilat].

Beberapa referensi menyatakan adanya efek stress oksidatif dan kerusakan DNA dari CrPic. Mekanisme induksi kerusakan DNA dari spesies ini pada tingkat molekuler belum diketahui secara pasti (Bogchi *et al.*, 2002). Referensi yang lain melaporkan bahwa kerusakan DNA terjadi oleh ion pikolinat dengan mekanisme sebagai berikut : ligan pikolinat dapat menggeser potensial redoks dari Cr dalam kompleks tersebut sehingga ia dapat tereduksi oleh reduktor biologis. Peristiwa reduksi ini dapat menghasilkan radikal hidrogen, yang dapat menyebabkan mutasi dan kerusakan DNA (Hepburn *et al.*, 2003).

Stearns (2007) melaporkan bahwa dari beberapa ion Cr^{3+} yang digunakan sebagai suplemen yang diuji dalam tes genotoksikologi dan mutagenisitas, CrPic adalah spesies yang paling aktif. CrPic bersifat genotoksik, klastogenik, dan mutagenik dalam pengujian jangka pendek. Dalam uji *in vivo* termasuk uji sifat karsinogenik jangka panjang pada hewan coba dapat memberikan informasi untuk assesmen risiko. Dari penelitian tersebut dapat

disimpulkan bahwa risiko kerusakan DNA dalam kasus tersebut disebabkan oleh ligannya yaitu ion pikolinat.

Bahan lain yang digunakan sebagai suplemen antidiabetes adalah garam askorbat. Aktivitas kromium askorbat terhadap mitokondria sel manusia dan DNA genom telah dipelajari dengan elektroforesis gel agarosa (Nedim, 2003). Ditemukan hubungan langsung antara muatan kompleks dan reaktivitasnya terhadap DNA. Kompleks bermuatan positif menunjukkan sifat perusakan DNA yang paling kuat, sementara kompleks netral dan bermuatan negatif relatif *inert*. Hasil ini sesuai dengan mekanisme bahwa muatan positif berinteraksi secara elektrostatis dengan muatan negatif dari gugus fosfat pada polimer DNA, dan kemudian menginisiasi pemecahan DNA. Ada beberapa faktor yang mengakibatkan mekanisme perusakan secara riil. Keluasan dan tipe kerusakan sangat tergantung kondisi eksperimen. Kelanjutan riset dalam topik ini masih diperlukan untuk menemukan mekanismenya secara *in vivo* (Nedim *et al.*, 2003).

Produk kromium askorbat belum tersedia pada produsen bahan kimia yang beredar di Indonesia (contoh : Sygma, Merck, Aldrich atau Kalbe). Salah satu produk kromium askorbat yang ada berupa campuran beberapa mineral (Ca, Cr, Fe dalam bentuk campuran garam askorbat, dari produsen Holland & Barret (USA), telah dikarakterisasi dengan spektrofotometer infra merah dan spektrofotometer serapan atom (SSA). Data spektrofotometer inframerah sampel tersebut menunjukkan adanya perbedaan penting dengan spektra asam askorbat (H-A). Perbedaan itu terletak pada hilangnya ikatan H-A (O-H dari ujung karboksilat asam askorbat). Hal ini berarti anion askorbat tidak lagi terikat dengan atom H, melainkan dengan Cr. Adanya Cr diperiksa dengan (SSA) dan diketahui berada dalam konsentrasi sekitar 0,4-0,8 ppm (mg/L) (Budiasih, 2007).

Mekanisme tersebut membuktikan peranan spesies Cr trivalen [Cr(III)] dalam membantu proses metabolisme glukosa. Cr(III) digambarkan dapat meningkatkan sensitivitas reseptor insulin sehingga dapat membuka aliran insulin bersama glukosa memasuki membran sel. Dengan fungsi ini, distribusi glukosa menjadi lancar dan segera dapat diubah menjadi energi. Bagi penderita diabetes yang disebabkan oleh hambatan metabolisme glukosa, asupan Cr(III) sebagai mikronutrien sangat dibutuhkan (Vincent, 2007). Riset untuk mempelajari persenyawaan yang berfungsi sebagai agen antihiperglikemia masih perlu dikembangkan.

Beberapa referensi melaporkan pembuatan kompleks Cr dan beberapa logam lain dengan ligan asam amino. Umumnya kompleks yang dihasilkan dipelajari aktivitas biologisnya. Yang *et al.*, (2005) melaporkan sintesis kompleks Cr^{3+} -asam amino yaitu Cr-fenilalanin dan aplikasinya dalam aktivitas antidiabetes berupa peningkatan respon insulin. Staniek *et al.* (2011), mempelajari toksisitas akut dari kompleks glisinato kromium (III).

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian fungsi dan beberapa penelitian yang telah menjadi referensi tersebut ini, Cr(III) memiliki peran aktif dalam metabolisme glukosa. Penelitian tentang pemanfaatan Cr(III) sebagai agen aktif hipoglikemia dengan peluang yang masih perlu diteliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson R.A., 2000, Chromium and the Prevention and Control of Diabetes *Diabetes & Metabolism*, 26, 22-27.
- Boghchi, D., Stohs S.J., Downs, B.W., 2002, Cytotoxicity and Oxidative Mechanism of Different Forms of Chromium, *Toxicology*, 180 (1), 5-22.
- Dureja, H., Kaushik, D., Kumar, V., 2003, Development in *Nutraceuticals*, *Indian Journal Of Pharmacology*, 35, 363-372
- Feng W.Y., 2007, The Transport of chromium (III) in the Body, Implication for Function, In *The Nutritional Biochemistry of Chromium(III)*, Elsevier, New York, 121-137.
- Guindy N.M., Abou Gamra Z.M., Abdel Messih M.F., 2000, Kinetic Studies on the Complexation of Chromium(III) with some Amino Acids in Aqueous Acidic Medium, *Monatshefte fur Chemie*, 131, 857-866.
- Hepburn, D.D., Burney, J.M., Woski, K., Vincent, J.B., 2003, The Nutritional Supplement Chromium Picolinate Generates Oxidative DNA Damage and Peroxidized Lipids In Vivo, *Polyhedron*, 22 (3), 455-463.
- Krejpcio, Z., 2001, Essentiality of Chromium for Human Nutrition and Health, *Polish J. of Environ. Studies* Vol. 10, No. 6 (2001), 399-404.
- Malone, Rosette M. Roat, 2002, Metals In Medicine, *Bioinorganic Chem.: A Short Course*. John Wiley & Sons, Inc., ISBN: 0-471-15976-X.
- Nedim, A.A., Karan B.Z., Öner R., Ünaleroglu, C., Öner, C., 2003, Effects of Neutral, Cationic, and Anionic Chromium Ascorbate Complexes on Isolated Human Mitochondrial and Genomic DNA, *J. of Biochem. and Mol. Biol.*, 36(4), 403-408.
- Ochiai, E., 2008, *Bioinorganic Chemistry*, A Survey, John Willey & Sons, New York.
- Pandey M., Vijayakumar, 2011, Nutraceutical Supplementation for Diabetes: A Review, *Int J. Pharm Sci*, 3 (4), 33-40.
- Staniek H., Krejpcio Z., Iwanik K., Szymusiak H., Wiecezorek D., 2011, Evaluation of Acute Oral Toxicity Class of Trinuclear Chromium (III) Glycinato Complex in Rat, *Biol. Trans. Elem. Res*, 143, 1564-1575.
- Stearns, D.M., 2007, Evaluation of Chromium (III) Genotoxicology with cell Culture and in Vitro Assays, (in *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III)*), Elsevier, the Netherlands.
- Thompson K.H., Chiles, J., Yuen V.G., Tse, J., McNeill, J.H., Orvig, C., 2004, Comparison of Anti-Hyperglycemic Effect among Vanadium, Molybdenum and Other Metal Maltol Complexes, *J. Inorg. Biochem.*, 98, 683-690.
- Vincent, J.B., (ed), 2007, *The Nutritional Biochemistry of Chromium(III)*, Elsevier, New York, 1-40.
- Vincent, J.B., 2012, The Need of Combined Inorganic, Biochemical, and Nutritional Studies of Chromium (III), *Chem & Biodivers*, 9, 1923-1939.
- WHO, 2011, WHO, *Report of a WHO Consultation* World Health Organization, Department of Non communicable Disease Surveillance, Geneva.

Yang, X.P., Kamalakannan P., Allyn C. Ontkoa, M.N.A. Raoc, Cindy, X.F., Rena,J., Sreejayan,N., 2005, A Newly Synthetic Chromium Complex Chromium(Phenylalanine)₃ Improves Insulin Responsiveness and Reduces Whole Body Glucose Tolerance, *FEBS Letters*, 579, 1458–1464.